Klinische Untersuchungen über die Beeinflussung der Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche durch Natriumfluorid und Aminfluoride

---

von

Günter Lang

aus Karlsruhe

1966

1966 № 136

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung (Vorstand: Professor Dr. Adolf KRÖNCKE) der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr.Dr. Gerhard STEINHARDT)

Klinische Untersuchungen über die Beeinflussung der Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche durch Natriumfluorid und Aminfluoride

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich Alexander Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Günter LANG
aus Karlsruhe
1966

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr.Dr.G. STEINHARDT
Berichterstatter: Prof.Dr.A.KRÖNCKE
Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1966

Meinen Eltern!

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Schrifttumsübersicht	3
A. Anorganische Fluoride	3
a) Geschichtlicher Überblick	3
b) Toxizitätsuntersuchungen	4
c) Wirkungsweise des Fluor	6
d) Die Applikationsmöglichkeiten des Fluor	8
e) Möglichkeiten des Nachweises der kariesprophylaktischen Wirksamkeit des Fluor	12
B. Aminfluoride	14
III. Material und Methodik	16
A. Methodik	16
B. Verwendete Präparate	18
C. Probanden und Versuchsanordnung	19
IV. Ergebnisse	21
A. Statistische Auswertung der Ergebnisse	21
B. Versuchsergebnisse	22
a) Vorversuch	22
b) Touchierungsstudien	23
c) Zahnpastenstudien	25

Seite

V. Diskussion 27

A. Aussagefähigkeit des CRT-Testes 27

B. Bestimmung des methodischen Fehlers 27

C. Reparation der Säuredefekte 28

D. Diskussion der Ergebnisse 29

VI. Zusammenfassung 33

VII. Schrifttum 35

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Mit einer Morbidität von etwa 98 % gilt die Karies heute in den zivilisierten Ländern als eine der weitest verbreiteten Erkrankungen. Infolge dieser großen Häufigkeit und wegen ihres latenten Krankheitsverlaufes, insbesondere der Geringfügigkeit der ersten Erscheinungen, ist die Zahnkaries nach FRANKE (1961) zu einem unterschwelligen Ereignis geworden. Darin liegt eine gewisse Gefahr; denn sie wird so in ihrem Krankheitswert verkannt.

Die eigentliche Karies-Ätiologie konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden. Zahlreiche sog. konditionale, d.h. kariesbegünstigende Faktoren sind jedoch gut bekannt, wie z.B. die Beschaffenheit der Zahnoberfläche, die Zahnstellung, Kaugewohnheiten, Art und Zusammensetzung der Nahrungsmittel, die Mundhygiene und entzündliche Prozesse des Zahnfleisches. So konnte bspw. GUSTAFSSON u. M. (1954) bei Untersuchungen in Vipeholm eindeutig feststellen, daß verfeinerte und vor allem klebrige Kohlenhydrate kariesfördernd wirken. Einen besonders großen Karieszuwachs erreichten sie durch Gabe von Bonbons (Toffies) als Zwischenmahlzeiten. Die Beziehungen zwischen Mundhygiene, Kariesfrequenz und Häufigkeit entzündlicher Veränderungen der Gingiva wurde u.a. auch von GÜLZOW (1965) an 2500 Basler Schulkindern untersucht. Der Autor stellt fest, daß die Häufigkeit entzündlicher Veränderungen und die Kariesfrequenz bei schlechter Mundhygiene bedeutend größer sind als bei guter Mundpflege.

Die konditionalen Faktoren der Zahnkaries wirken begünstigend auf Entstehung und Ablagerung der sog. Plaques. Diese weißlichen, derb-weichen Zahnauflagerungen aus Bakterienrasen, Mukoiden und löslichen Bestandteilen der Nahrung können als Mittelpunkt des kariösen Geschehens angesehen werden. In ihnen werden insbesondere die vergärbaren Kohlenhydrate durch bakteriell-enzymatische Prozesse abgebaut. Es entstehen saure intermediäre Stoffwechselprodukte. Damit sind die beiden nach

der auch heute noch geltenden MILLER'schen Kariestheorie (1890) notwendigen Bedingungen für Auslösung und Fortschreiten des kariösen Prozesses gegeben: Säuren und Bakterien.

Eine kausale Kariesprophylaxe zu betreiben ist also nicht möglich. Es kann jedoch versucht werden, durch Ausschaltung der konditionalen Faktoren eine sinnvolle Prophylaxe durchzuführen. So wirken z.B. natürliche kauzwingende Nahrung ohne verfeinerte und klebrige Kohlenhydrate, richtiges Zähneputzen etc. der Entstehung und Ablagerung von Belägen entgegen. Andererseits besteht aber auch die Möglichkeit, die Schmelzoberfläche gegen die aus den Belägen einwirkenden entmineralisierenden Noxen, etwa durch Fluorgaben, widerstandsfähiger zu machen.

Schon in den dreißiger Jahren entdeckte man die kariesprophylaktische Wirksamkeit des Fluor. Seither wurden unzählige Untersuchungen und Experimente durchgeführt, die diese Beobachtung stützen und ausbauen konnten. Heute steht uns mit der Fluorprophylaxe eine breit anwendbare Praeventivmaßnahme zur Verfügung.

Die Verabreichung des Fluor kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: z.B. als Zusatz zu Trinkwasser, Kochsalz oder Milch. Ein weiteres Verfahren ist die örtliche Applikation auf der Zahnoberfläche durch Pinselung oder Verwendung fluorhaltiger Zahnpasten.

Bisher erachtete man vor allem anorganische Fluoride wie NaF, SnF_2, Na_2SiF_6, $MgSiF_6$ als wirksam. Vor einigen Jahren wurden in der Schweiz organische Fluoride, sog. Aminfluoride in die Kariesprophylaxe eingeführt, die sich durch besonders günstige Eigenschaften wie große Stabilität und gute Haftfähigkeit an der Schmelzoberfläche auszeichnen.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, die kariesprophylaktische Wirksamkeit dieser Fluorverbindungen im klinischen Versuch und im Vergleich zum Natriumfluorid zu kontrollieren.

II. SCHRIFTTUMSÜBERSICHT

Das Fluorschrifttum hat ein derartiges Ausmaß angenommen, daß es nicht mehr in allen Einzelheiten übersehbar ist. Daher sollen hier nur wenige Veröffentlichungen als Beispiele angeführt werden.

A. Anorganische Fluoride

a) Geschichtlicher Überblick

Das Element Fluor wurde schon um 1800 in Knochen und Zähnen entdeckt. ERHARD referierte erstmals auf dem 14. Kongreß des Zentralvereins der deutschen Zahnärzte im Jahre 1875 über die Zusammenhänge zwischen Fluor und Zahnkaries. Er verwies auf die karieshemmende Wirkung des Fluor, fand jedoch keine Beachtung. Sir CRICHTON-BROWNE (1892) beobachtete in England ein Ansteigen des Kariesbefalls. Er führte dies auf verringerten F-Gehalt der Nahrungsmittel zurück. Nach achtjähriger Erprobung wies dann 1896 der Chemiker DEININGER auf seine guten Ergebnisse der Kariesprophylaxe mit Fluorkalziumtabletten hin, ohne daß seine vorausblickende Methode Anklang gefunden hätte.

BLACK und Mc CAY beschrieben 1916 auffallende, in manchen Gegenden der USA endemisch auftretende bräunliche Verfärbungen der Zähne, die sog. "mottled teeth". Sie vermuteten, daß die Ursache im Trinkwasser liege. Gleichzeitig stellten sie eine verminderte Kariesanfälligkeit der gesprenkelten Zähne fest. CHURCHILL fand dann 1932 einen erhöhten F-Gehalt im Trinkwasser dieser Gebiete und machte ihn für die Schmelzflecken verantwortlich. SMITH und Mitarbeiter (1932) setzten Versuchstieren das stark fluorhaltige Wasser von David (Arizona) zum Futter zu und beobachteten in ähnlicher Weise gesprenkelte Zähne, wie sie

bei der Verfütterung von NaF auftraten. Sie bewiesen damit, daß das Fluor die Ursache für den "mottled enamel" war. In den folgenden Jahren wurden in zahlreichen weiteren Arbeiten die Zusammenhänge zwischen Fluorgehalt des Wassers, dem Auftreten der "mottled teeth" und verminderter Kariesfrequenz beschrieben (SOGNNAES 1941, ADLER 1951).

Untersuchungen von GARDNER und SMITH (1954) über die Verteilung des Fluor in den Zahnhartsubstanzen zeigten in den äußeren Schmelzschichten einen 6 - 9 mal größeren F-Gehalt als in den inneren. Die geringste an der Schmelzoberfläche gemessene Menge betrug 600 ppm Fluor. Mit zunehmendem Alter stieg sie auf etwa 1000 ppm an. Die "mottled teeth" wiesen bei gleicher Verteilung doppelt so große F-Konzentrationen auf. YOON und BRUDEVOLD (1960) fanden bei Fluoranalysen der einzelnen Zahnschichten im parapulpären Dentin die größte Fluorkonzentration, die geringste im Hauptanteil des Schmelzes. Der Fluorgehalt der Schmelzoberfläche lag zwischen diesen Werten. Die im Vergleich zum Gesamtschmelz höhere Fluormenge der Schmelzoberfläche ist nach JENKINS u. SPEIRS (1953) entweder praeeruptiv bedingt oder aber sie beruht auf einer Fluoraufnahme aus den Nahrungsmitteln.

b) Toxizitätsuntersuchungen

In der Diskussion um die Fluorprophylaxe wird immer wieder die möglicherweise toxische Wirkung des Fluor angeführt. An Hand einiger Arbeiten soll diese wichtige Frage erläutert werden.

WILLER (1959) verfütterte an Albinoratten 8 - 9 Wochen lang täglich 1 - 2 mg Fluor als Zusatz zum Futter. Dabei fand er gehemmte Gewichtszunahme und Veränderungen an den Nagezähnen. HERRMANN u. ROZEIK (1959) beobachteten bei Tierversuchen nach Gabe bewußt toxischer Fluormengen (500 - 1000 ppm NaF/Tag) Störungen des Phosphor-Stoffwechsels und der Kallusbildung,

verzögerte Dentition, weichen Schmelz und hyperaemische Pulpen. Hemmung der Gewichtszunahme und histologische Nierenveränderungen konnte auch MARTHALER (1962) durch Verabreichung verschiedener Diäten mit Fluordosierungen von 0,012 % und 0,02 % Fluor an Ratten feststellen. Diese Tierversuche wurden aber mit toxischen Fluordosen vorgenommen, wie sie am Menschen natürlich nie angewendet werden.

BLACK u.a. (1949) sahen am Menschen nach Einnahme von 320 mg NaF/Tag während 5 - 6 Monaten keine Folgen einer akuten oder chronischen Intoxikation. 400 - 800 mg Natriumfluorid, in einer Glukoselösung als Infusion gegeben, wurden ebenso ohne schädliche Folgen toleriert. Nur bei direkter Injektion ohne Infusionslösung traten lokale Schmerzen an der Einstichstelle auf.

Befürchtungen bestanden vor allem auch in Bezug auf Spätschädigungen der Schilddrüse. HENNING u. FRITZ (1961) konnten jedoch bei Arbeitern (53 - 72 Jahre) eines fluorverarbeitenden Betriebes mit dem Radiojodtest keine Hemmung des Radiojodstoffwechsels nachweisen. Sie sind der Ansicht, daß tägliche Mengen von 1 ppm auch bei Dauermedikation keine nachteiligen Wirkungen auf die Schilddrüse haben.

COX und HODGE (1950) beschrieben die Symptome einer chronischen Fluorvergiftung bei Fluorkonzentrationen von 12 ppm im Trinkwasser von Ländern mit relativ heißem Klima. Sie fanden osteoporotische Veränderungen und Osteosklerosen. Konzentrationen um 5 ppm gaben jedoch in demselben Klima keinen Anhalt für chronische Fluorvergiftungen. Die Autoren folgerten daraus, daß eine chronische Fluorintoxikation bei der zur Prophylaxe in gemäßigtem Klima gebräuchlichen Dosierung von 1 mg/l Trinkwasser unmöglich ist.

Auch BÜTTNER und Mitarbeiter (1961) stellten fest, daß es selbst für Kinder unmöglich ist, durch dauernden Gebrauch einer fluorenthaltenden Zahnpaste toxische Fluormengen einzunehmen.

c) Wirkungsweise des Fluor

Für die Wirkungsmöglichkeiten des Fluor gibt es heute verschiedene Erklärungen.

1. Praeeruptive Fluorgaben

Durch enterale Fluorgaben während der Zeit der Mineralisation der Zähne wird schwerer säurelöslicher Fluorhydroxylapatit in den Zahnhartsubstanzen abgelagert. So zeigten z.B. elektronenmikroskopische Studien von GEROULD (1945), daß praeeruptiv verabreichtes Fluor als schwerlösliches Fluor-Apatit in feiner Verteilung zwischen dem normalen Apatit verteilt ist, während sich posteruptiv appliziertes Fluor vorwiegend als CaF_2 ablagern soll.

Auch Versuche mit radioaktivem F^{18} an jungen Ratten gaben Aufschluß über die Einlagerung des Fluorions während der Mineralisation. So war die Aufnahme im Dentin größer als im Schmelz. Es bildete sich eine gleichmäßige Schicht nahe der Odontoblastenzone. Im Schmelz wurde die Hauptschicht unmittelbar unter der Ameloblastenzone (ERICSSON et al. 1960) gefunden.

Geteilte Ansichten bestehen heute allerdings noch über die Frage der Wirksamkeit von Fluorgaben an Schwangere. So weisen BÜTTNER und MÜHLER (1958) bei Ratten eine Placentaschranke für Fluor nach. Ein erhöhter Fluorgehalt des Skelettsystems neugeborener Jungtiere konnte von den Autoren erst bei Fluorgaben von über 10 ppm an die Muttertiere erreicht werden. ERICSSON und MALMNÄS (1962) injizierten Kaninchen radioaktives F^{18} intravenös. Dabei zeigte sich, daß im foetalen Blut weniger als ein Drittel der Fluormenge des mütterlichen Blutes nachweisbar war. Diese Ergebnisse wurden durch ähnliche Untersuchungen auch am Menschen bestätigt. Eine begrenzte Permeabilität der Placenta für Fluor konnten

ERICSSON und HAMMERSTRÖM (1964) ebenfalls im Isotopenversuch an Mäusen nachweisen. Das mütterliche Skelett nahm größere Fluormengen auf als das foetale. Gleichzeitige Experimente mit radioaktivem Ca^{45} zeigten F^{18} gegenüber eine wesentlich bessere Ca^{45}-Aufnahme des foetalen Organismus.

2. Posteruptiv verabreichte Fluorgaben

Werden nach dem Zahndurchbruch der Schmelzoberfläche Fluorionen angeboten, so können diese nach KNAPPWOST (1952) an der Schmelzoberfläche im Sinne eines Ionenaustausches in die oberflächlichen Hydroxylapatitstrukturen eingebaut werden. OH-Ionen werden dabei gegen Fluor-Ionen ausgetauscht. Es entsteht schwerer säurelöslicher Fluorhydroxylapatit. RATHJE (1952) und LEACH (1959) konnten diesen Befund bestätigen. Derartige Vorgänge sind in der Periode der Schmelzreifung besonders ausgeprägt. Daher läßt sich bei Kindern und Jugendlichen ein besonders guter Kariesschutz erreichen.

3. Einwirkung des Fluor auf das Biotop der Mundhöhle

Eine Aktivierung des aeroben und anaeroben Kohlenhydratabbaues durch niedere Fluorkonzentrationen und eine Angleichung der Glucoseclearance Kariesanfälliger an die Kariesresistenter konnten BRAMSTEDT u. Mitarbeiter (1958) nachweisen.

Deutliche Hemmung der Speichelphosphatasen wurde in vitro nur durch relativ hohe Fluorkonzentration erzielt. Physiologische Konzentrationen fördern sie, genau wie den Glukoseabbau (KRÖNCKE et al. 1957). Die Autoren schließen daraus, daß die kariesprophylaktische Wirkung des Fluor durch Hemmung der Speichelphosphatasen unwahrscheinlich ist.

d) Die Applikationsmöglichkeiten des Fluor

Im Sinne einer Kollektivmaßnahme wurde die Anreicherung des Trinkwassers mit Fluor zuerst von COX und MATUSCHAK (1939) vorgeschlagen. Dabei ist nach Meinung der Autoren zu beachten, daß der Fluorgehalt des Wassers entsprechend dem wechselnden Wasserverbrauch an Klima und Jahreszeit angepaßt werden sollte. Ausgedehnte epidemiologische Studien von DEAN und Mitarbeitern (1942) in den USA zeigten, daß eine optimal kariesvermindernde Wirksamkeit durch Zusatz von 1 mg Fluorion/l Trinkwasser erreicht werden kann. Auch BÜTTNER (1964) gibt im Hinblick auf bestmöglichen Kariesschutz eine Fluoranreicherung des Trinkwassers mit Konzentrationen zwischen 0,15 und 2,6 ppm Fluor an. Allgemein ist also eine Konzentration von 1 - 1,2 ppm Fluor im Trinkwasser als wirksam und unschädlich erkannt worden.

Weitere Untersuchungen über Ergebnisse der Trinkwasserfluoridierung ergaben z.B. in Evanstone während einer 6jährigen Studie einen Rückgang der Kariesfrequenz um 44 % (HILL et al., 1954). Als ebenso erfolgreich erwies sich die Trinkwasserfluoridierung bei Kindern in Newburgh (1,0 - 1,2 ppm Fluor im Trinkwasser). AST und Mitarbeiter (1956) fanden hier im Gegensatz zu Kindern aus Kingston (0,12 ppm Fluor im Wasser) eine Kariesreduktion von 58 % bei 6 - 9 Jährigen. Sechsmal mehr Kinder waren gegenüber den Kontrollen kariesfrei. Mit zunehmendem Alter nahm die Kariesverminderung ab. Sie betrug beispielsweise bei 16 Jährigen nur noch 41 %.

HUERNY (1960) stellte in den USA umfangreiche Beobachtungen über den Effekt der Trinkwasserfluoridierung an. Er fand bei Kindern, die unter Fluorprophylaxe standen weniger und kleinere Kavitäten. Bei Erwachsenen ließen sich Erfolge nicht mehr so eindeutig und leicht darstellen. Allerdings traf er in den Gebieten mit fluoridiertem Wasser eine wesentlich kleinere Zahl extrahierter Zähne an.

JACKSON u. WEIDEMANN (1959) unternahmen Fluoranalysen von Schmelz und Dentin gesunder Praemolaren bei Personen, die lebenslänglich in Städten mit verschiedenem F-Gehalt des Trinkwassers lebten. Sie stellten dabei fest, daß der Fluorgehalt der Zahnhartsubstanzen proportional der Fluorkonzentration des Trinkwassers ansteigt. Die Autoren gaben im Schmelz einen maximalen Fluoranstieg von 100 % und im Dentin von 200 - 300 % an.

Vor allem in der Schweiz ist das Fluor auch Nahrungsmitteln wie Salz und Milch zugesetzt worden. Man verwendete dabei in der Regel Konzentrationen, die einer täglichen Einnahme von 1 mg Fluor entsprechen. MARTHALER (1961) verabreichte Kindern Speisesalz mit einem Zusatz von 200 mg NaF/kg. Er beschreibt eine nur geringe kariesprophylaktische Wirkung, da die täglich eingenommene Menge weit unter der optimalen Dosis liegt. Der Autor räumt ein, daß mit Fluorvollsalz auch eine günstigere kariesprophylaktische Wirkung ausgeübt werden könnte, als es in dieser Studie der Fall war.

Fluor als Zusatz zur Schulmilch (1 mg Fluor/1 Milch) wurde von ZIEGLER (1956) als kariesprophylaktisch wirksam erkannt und in Winterthur eingeführt. Die Kariesreduktion nach sechsjähriger Verabreichung wird von WIRZ (1964) mit 47,2 % angegeben. Die Kosten der Milchfluoridierung scheinen erheblich unter denen der Trinkwasserfluoridierung zu liegen.

In Deutschland ist heute eine breite Kariesprophylaxe nicht möglich. Der Zusatz von Fluor zum Trinkwasser und zu den Nahrungsmitteln ist aus lebensmittelrechtlichen Gründen verboten. Es besteht daher nur die Möglichkeit, eine individuelle Kariesprophylaxe mit Fluor zu betreiben. Einen Weg dazu wies schon 1896 DEININGER durch die Einnahme von Fluorkalziumtabletten. Heute stehen zahlreiche Präparate zur Verfügung (z.B. Zymafluor^{R}, Calcipot-F^{R}). Neuere Ergebnisse von SCHÜTZMANNSKY (1959) ergaben bei Verabreichung von 3 Tabletten mit 0,25 mg Fluor/Tag bei Kindern nach 4jähriger Beobach-

tungszeit eine Reduktion kariöser Zahnflächen um 25,5 %.

LEONHARDT (1964) erzielte bei Salzburger Schulkindern mit täglich 1 Tablette zu 1 mg Fluor eine Kariesverminderung von 33 %. Der Autor weist darauf hin, daß man mit der Fluorverabreichung möglichst frühzeitig beginnen sollte.

Auch andere Träger für Fluoride wie z.B. Kaugummi (EMSLIE u. Mitarb. 1961) sind angegeben worden. Sie haben jedoch keine wesentliche Bedeutung erlangt.

Eine weitere Möglichkeit der individuellen Fluorverabreichung ist auch mittels Mundwasser gegeben. So empfiehlt beispielsweise WEISZ (1960) täglich zweimaliges Spülen mit 0,25 %iger Natriumfluoridlösung. Er beobachtete eine Kariesreduktion von 80 - 90 % bei 6 - 10jährigen Kindern. Der Autor empfiehlt dieses Verfahren vor allem für die zahnärztliche Praxis. Auch TORELL (1964) erzielte in klinischen Studien mit Zahnpasten und Mundspülungen bei letzterer Methode die besten Erfolge. Auf Grund dieses Ergebnisses wurden in Göteborg (1960) Mundspülungen mit NaF in die Schulzahnpflege aufgenommen.

Durch Touchierung der Zähne ist ebenfalls eine lokale Anwendbarkeit von Fluorverbindungen gegeben. Natriumfluorid und Kaliumfluorid reduzieren nach BIBBY (1944) die Schmelzlöslichkeit des Zahnes in gleichem Maße. Kalziumfluorid war wirkungslos.

BUONOCORE und BIBBY (1945) veröffentlichten Untersuchungen, nach denen Fluor in Verbindung mit Bleiionen die Schmelzlöslichkeit wirksam verringerte. GALAGAN und KNUTSON (1947) zufolge ist die Reduktion bei Bleifluorid doppelt so groß wie bei Natriumfluorid.

Auch TORELL u. Mitarb. (1959/60, 1960) beschäftigten sich mit der Frage der Wirksamkeit verschiedener Fluorsalze. In vitro Versuche zeigen, daß Eisenfluorid die Schmelzlöslichkeit herabsetzen kann. Zirkoniumfluorid soll die Widerstands-

kraft gegen Säuren mehr steigern als Natriumfluorid.

Die heute gebräuchlichen Metallsalze sind Natriumfluorid und Zinnfluorid. MUHLER u. van HUYSEN (1947) halten Zinnfluorid für wirksamer als Natriumfluorid.

BIBBY (1943) erzielte bei Verwendung einer 1 %igen NaF-Lösung (6 Pinselungen eines Quadranten in 2 Jahren) eine Kariesreduktion von 32 % in der Front und 40 % im Seitenzahngebiet. Kontrollen nach 3 Jahren ohne erneute Pinselung ergaben 30 % weniger neue Füllungen (BIBBY und TURESKY 1947).

In jahrelangen klinischen Untersuchungen an Kindern studierten KNUTSON u. Mitarb. (1943, 1945, 1946, 1947, 1949) die Wirkung sieben- bis fünfzehnmaliger Natriumfluoridpinselungen. Die Touchierungen fanden innerhalb von acht Wochen statt; es wurden jeweils die linken Quadranten behandelt. Dabei konnten im Oberkiefer durchschnittlich 37,4 %, im Unterkiefer 42,3 % weniger kariöse Defekte als auf der Kontrollseite beobachtet werden.

BERGMANN (1953) pinselte Schulkindern eine Gebißhälfte unter Cofferdam mit 2 %iger NaF-Lösung, die er 5 Minuten einwirken ließ. Er wiederholte die Behandlung nach 5, 4 und 3 Monaten. Beobachtungen über 3 Jahre ergaben eine statistisch gesicherte Kariesreduktion von 60 % im 1. Jahr, 50 % im 2. und 40 % im 3. Jahr.

Innerhalb von 2 Jahren behandelte SYRRIST (1956) ebenfalls bei Kindern eine Oberkieferseite im Abstand von 3 - 4 Monaten siebenmal mit 2 %iger NaF-Lösung. Er fand dabei 51 % weniger kariöse Flächen. Untersuchungen nach 5 Jahren zeigten immer noch eine Kariesreduktion von 9 %. Der Autor weist darauf hin, daß der kariesprophylaktische Effekt nach abgeschlossener Behandlung langsam wieder abnimmt.

In vitro Versuche von MÖRCH u.a. (1962) zeigten eine signifikante Erhöhung der Resistenz mit 0,5 %iger NaF-Lösung vorbehandelter Zähne gegenüber einer Zucker-Speichellösung.

MUHLER u. BÜTTNER (1959) beschrieben die kombinierte Wirkung der Applikation einer 4 %igen NaF-Lösung und einer 8 %igen SnF_2-Lösung. Die Stoffe werden nur einmal oberflächlich aufgetragen und sollen einen guten Effekt mit langer Wirkung ergeben.

Die Verwendung von Zahnpasten als Träger für Fluoride scheint ebenfalls zweckmäßig zu sein.

MUHLER u. Mitarb. (1954, 1955, 1962) berichten über im Vergleich zu Kontrollgruppen hochsignifikante Kariesreduktion bei Gebrauch einer Zinnfluorid enthaltenden Zahnpaste. Dabei ergab sich nach 3 Jahren eine Verminderung des Karieszuwachses um 25 %. Ähnlich günstige Befunde werden von JORDAN und PETERSON (1957, 1959) angegeben. Keinen Unterschied dagegen konnten SLACK und MARTIN (1964) nach 2jährigem Gebrauch einer SnF_2-Paste feststellen.

MUHLER u. Mitarbeiter (1955) erzielten im Gegensatz zu den oben genannten guten Ergebnissen mit zinnfluoridhaltiger Zahnpaste nach Verwendung einer Natriumfluorid enthaltenden Paste keine Wirkung.

e) Möglichkeiten des Nachweises der kariesprophylaktischen Wirksamkeit des Fluor

Zahlreiche Methoden sind gebräuchlich, um die kariesprophylaktische Wirkung des Fluor nachzuweisen. Man kann z.B. über einen längeren Beobachtungszeitraum den Karieszuwachs verfolgen.

Eine andere Möglichkeit ist durch die Bestimmung der Säurelöslichkeit von Schmelz und Dentin gegeben. Schon DOBBS (1932) untersuchte die Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche. Er tauchte dabei den zu untersuchenden Zahn in ein Säurebad. Als Maß für die Schmelzlöslichkeit nahm er die Zeit bis zur Einritzbarkeit der Schmelzoberfläche mit einem spitzen Instrument an. Im selben Jahre setzten BENEDICT u. KANTHAK (1932) Schmelz und Dentinpulver Pufferlösungen aus. Sie bestimmten den Gehalt an gelöstem Kalzium und Phosphor nach einer bestimmten Entkalkungszeit als Maßstab der Säurelöslichkeit.

BOYD (1950) beschreibt eine sog. Fenstermethode. Er bedeckt den zu untersuchenden Zahn bis auf eine Fläche definierter Größe mit einem säureresistenten Material und erhält dadurch Schmelzbereiche entsprechender Größe für vergleichende Untersuchungen der Säurelöslichkeit.

Auch durch die zuerst von WOLF (1939, 1940) angegebene "Replicatechnik" ist die Messung der Säureeinwirkung möglich.

Unter einem binokularen Mikroskop untersuchten MASSLER u.a. (1951) die ätzende Wirkung einer Pufferlösung auf die Schmelzoberfläche nach verschiedenartiger Vorbehandlung. Von SCHMID (1961) wurde ein Ätz-Färbeverfahren entwickelt, mit dem die Tiefenwirkung von Fluorlösungen nachgewiesen werden kann.

Der von uns verwendete CRT-Test wird an anderer Stelle ausführlich besprochen.

B. Aminfluoride

WAINWRIGHT (1954) stellte ein schnelles Durchdringen und eine ausgesprochene Durchlässigkeit des Schmelzes für organische Verbindungen mit NH_2-Gruppen fest. Daher lag der Gedanke nahe, diesen Substanzen Fluor in Ionenbindung anzulagern und sie gewissermaßen als "Schleppstoffe" für F zu verwenden (MÜHLEMANN et al. 1957). Versuche mit fluoridierten Aminosäuren zeigten gegenüber SnF keine bessere Wirkung. Dagegen konnte durch Verwendung synthetisierter fluoridierter aliphatischer Monoamine höherer Kettenlänge eine bemerkenswerte Reduktion der Schmelzlöslichkeit erzielt werden. Die beste Verminderung der Schmelzlöslichkeit wurde mit Mono- und Diaminen von Kohlenwasserstoffen mit 14 - 18 C-Atomen erzielt. Diese sind oberflächenaktiv, haben emulgierende, detergierende, dispergierende und netzende Eigenschaften (MÜHLEMANN et al. 1960).

Die Frage der Toxizität der Aminfluoride war zunächst von besonderer Wichtigkeit. Ausgedehnte Untersuchungen MARTHALERS (1960 u. 1962) über chronische und akute Fluorvergiftungen ergaben auch bei langzeitiger Verabreichung dieser Substanzen keine Anhaltspunkte für toxische Nebenwirkungen bei den zur Kariesprophylaxe gebräuchlichen Dosen. BÜTTNER und Mitarb. (1961) konnten diesen Befund bestätigen.

Die besondere schmelzlöslichkeitsreduzierende Wirkung der Aminfluoride scheint durch die besonders gute Adhäsion dieser Substanzen an der Schmelzoberfläche gegeben zu sein (MÜHLEMANN u.a. 1960). Eine gewisse Hemmwirkung auf bakterielle Atmung und anaerobe Glycolyse stellten HERMANN und MÜHLEMANN (1958) fest. KRÜNCKE (1961) fand eine deutliche Herabsetzung der Schmelzlöslichkeit mit Aminfluoriden vorbehandelter Zähne; dagegen hält er einen Einfluß dieser Substanzen auf die Speichelmikroorganismen für unwahrscheinlich.

Erste Laborergebnisse der karieshemmenden Wirkung der Aminfluoride veröffentlichten MÜHLEMANN u. Mitarb. (1957). Sie zeigten die Überlegenheit bestimmter organischer gegenüber anorganischen Fluoriden, nachgewiesen durch die verminderte Löslichkeit des Schmelzes in Pufferlösungen nach Vorbehandlung mit diesen Substanzen.

In vivo beschrieben MARTHALER und ZILIO (1960) nach 3min Pinselung mit Aminfluoridlösung eine deutliche Herabsetzung der Schmelzlöslichkeit. Die kariesreduzierende Wirkung der organischen Fluoride wurde von KÖNIG u.a. (1957) an Ratten beschrieben. Beziehungen zur kariogenen Bakterienflora konnten nicht nachgewiesen werden. In einer Laborstudie über Zahnpasten fanden MÜHLEMANN und SCHMID (1958) bei Aminfluoriden verminderte Säureentkalkung, die weit unter der einer gebräuchlichen Fluorpaste lag. Auch KÖNIG und MÜHLEMANN (1961) erzielten im Tierexperiment mit Aminfluorid-enthaltender Zahnpaste entsprechend gute Ergebnisse.

In über 5 Jahre laufenden klinischen Studien mit aminfluoridhaltigen Zahnpasten stellte MARTHALER (1961, 1962, 1963, 1965) bei Kindern eine Kariesreduktion von etwa 30 % fest. Der Autor weist darauf hin, daß Approximalflächen dabei den stärksten Schutz erfuhren. Die Pasten wurden zunächst in Metalltuben abgegeben, verloren dadurch aber einen Teil ihrer chemischen Aktivität und wurden deshalb später in Kunststofftuben verabreicht. BANDETTINI (1961) konnte Aminfluoride erfolgreich zur Behandlung überempfindlicher Zahnhälse anwenden.

ISING (1963) zeigte bei vergleichenden Untersuchungen an extrahierten Zähnen mit NaF, SnF und Aminfluorid eine vor allem in der Anfangsphase verbesserte Wirkung der Aminfluoride. Die Säurelöslichkeit war dabei nach einstündiger Aminfluorideinwirkung um 70 % vermindert. Gute Ergebnisse erzielte auch BERGMANN (1964). Er beschreibt nach vierwöchigem Gebrauch einer Aminfluorid-Paste eine Herabsetzung der Schmelzlöslichkeit um 28,2 %.

An verlagerten 3. Molaren konnte GÜLZOW (1966) eine deutliche Steigerung der Säureresistenz des Schmelzes nach Vorbehandlung mit NaF und Aminfluoriden feststellen. Die Veränderungen der Säurelöslichkeit war nach Vorbehandlung mit organischen Fluoriden größer als nach Verwendung einer 2 %igen NaF-Lösung.

III. MATERIAL UND METHODIK

A. Methodik

Der CRT-Test (color reaction time) wurde erstmals von WALTER (1958) beschrieben. MÜHLEMANN und WOLGENSINGER (1959) bauten die Methode weiter aus, der folgendes Prinzip zugrunde liegt: Ein Filterpapierscheibchen bestimmter Größe wird mit einem pH-Indikator Farbstoff (Kristallviolett) getränkt und mit definierter Salzsäure beschickt. Dabei ändert sich dessen Farbe. Nach Aufbringen des Plättchens auf die Zahnoberfläche werden durch die Säure Kalziumionen aus der Schmelzoberfläche gelöst. Die Säure wird neutralisiert und der Indikator bzw. das Plättchen erlangt mit ansteigendem pH seine ursprüngliche Farbe wieder. KONRAD (1961) stellte fest, daß der Farbumschlag des Indikatorplättchens bei folgenden pH-Werten erfolgt: gelb = pH 0, grün = pH 1, violett = pH 2. Die Zeit vom Aufbringen des Plättchens bis zum Wiedererlangen der Ausgangsfarbe wird gemessen und gilt als Maß für die Säurelöslichkeit.

Die Indikatorplättchen stellten wir folgendermaßen her: Ein Blatt Filterpapier (SCHLEICHER & SCHÜLL SS 595) wurde 30 sec lang in einer 0,02 %igen wässrigen Lösung von Kristallviolett hin- und herbewegt und daraufhin im Dunkeln bei Zimmertemperatur

luftgetrocknet. Mit einer Sattlerlochzange stanzten wir daraus Plättchen von 2 mm Durchmesser aus und bewahrten sie bis zu ihrer Verwendung lichtgeschützt auf.

Die Salzsäure verwendeten wir in 1 n Konzentration. Wir beschickten die Plättchen mit Hilfe einer auf 40 µl geeichten und in 0,5 µl graduierten Mikroinjektionsspritze der Fa. PERKIN ELLMAR & Co., Bodenseewerk, mit einer Subcutankanüle Nr. 20.

Im Versuch brachten wir ein Indikatorplättchen mit einer zahnärztlichen Prinzette auf die Zahnoberfläche auf und adaptierten es. Es wurde stets versucht, an glatten und perikymatienarmen symmetrischen Stellen von 1+ und +1 zu messen. Wir beschickten wie TRAUB (1964) in Abweichung anderer bekannter Arbeiten das Plättchen mit 1 µl der 1 n-HCl. Die auf 1 µl reduzierte HCl-Menge war durchaus ausreichend. Wir bemühten uns natürlich, bei dem großen Probandengut die Läsion des Schmelzes so gering wie möglich zu halten, um etwaige Schädigungen der Schmelzoberfläche zu vermeiden.

Der Farbumschlag erfolgte nun wie angegeben von gelbgrün über blau nach violett.

Um subjektive Momente möglichst auszuschalten, bestimmten wir an jedem Zahn die Reaktionszeit zweimal und errechneten daraus den Mittelwert. Die Stoppuhren wurden von einer Helferin bedient. Als Beleuchtungsquelle diente bei allen Versuchen eine zahnärztliche Behandlungsleuchte.

Die Methode wurde zunächst an extrahierten Zähnen und später in vivo geübt.

B. Verwendete Präparate

Folgende Präparate prüften wir auf ihre die Säurelöslichkeit herabsetzende Wirkung:

1. 2,4ige NaF-Lösung, die für die Dauer aller NaF-Versuche im Eisschrank aufbewahrt wurde,

2. "elmex-fluid" ein Aminfluoridpräparat*) folgender Zusammensetzung:

Substanz 297 =	
Bis-(hydroxyaethyl)aminopropyl-N-hydroxyaethyl-octadecylamin-dihydrofluorid	12,17 % entspr. 0,925 % F
Substanz 335 =	
ω -Octadecylamin-Hydrofluorid	1,14 % entspr. 0,075 % F
Saccharin	0,15 %
Aromaessenz	2,20 %
Wasser (demineralisiert)	84,34 %
	100,00 %

3. "elmex"-Anticariespaste, die sich wie folgt zusammensetzt:

Substanz 297	1,312 % entspr. 0,100 % F
Substanz 242 Hexadecylamin-Hydrofluorid	0,346 % entspr. 0,025 % F
Paraoxybenzoesäuremethylester (Konservans Nipagin)	0,100 %
Füllstoffe und Schleifmittel	40,00 %
Weich- und Feuchthaltemittel	12,00 %
Saccharin	0,075 %
Aromaessenz	1,900 %
Wasser (demineralisiert)	44,267 %
	100,000 %

*) Bei den in der vorliegenden Arbeit mehrfach erwähnten "elmex-fluid" und "elmex" handelt es sich um Präparate der Firma GABA AG., Basel, bzw. deren Schwesterfirma, der WYBERT GmbH, Lörrach. Wir sind diesen Firmen für die großzügige Überlassung dieser Präparate sehr zu Dank verpflichtet.

4. Placebo-Paste, die sich mit Ausnahme der Aminfluoride, die durch Natriumlaurylsulfat ersetzt sind, in gleicher Weise zusammensetzt wie "elmex" Antikariespaste.

C. Probanden und Versuchsanordnung

Bei den von uns untersuchten Probanden handelte es sich vor allem um Studenten. Darüberhinaus stellten sich auch eine Anzahl jüngerer Patienten zur Verfügung. Es wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden untersucht. Vorwiegend handelte es sich um männliche Patienten zwischen 20 und 25 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 22,7 Jahre. Wir achteten darauf, daß bislang keine fluorhaltigen Zahnpasten verwendet worden waren. Die einzelnen Versuchsgruppen umfaßten 30 Personen.

Primär stellte sich die Frage der Vergleichbarkeit der Säurelöslichkeit homologer Zähne. GÜLZOW und MAEGLIN (1964) wiesen darauf hin, daß der Kariesbefall des menschlichen Gebisses symmetrisch ist. Da die beiden mittleren oberen Incisivi die ähnlichsten Bedingungen in Verkalkung, Durchbruchszeit und im Milieu der Mundhöhle aufweisen, ist anzunehmen, daß hier in Bezug auf die Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche die ähnlichsten Bedingungen vorliegen. An 30 Probanden konnte dies nachgewiesen werden. Auf Grund dieses Ergebnisses erscheint es gerechtfertigt, die beiden Incisivi zu vergleichenden Untersuchungen heranzuziehen.

Bei den Versuchen wurde so vorgegangen, daß wir zufällig einmal rechts und einmal links begannen, um evtl. subjektive Momente möglichst auszuschalten. Die Incisivi wurden vor dem Test mit einem feuchten Wattebausch gesäubert und anschließend getrocknet.

Nun wurde die säurelöslichkeitsherabsetzende Wirkung 2%iger NaF-Lösung geprüft. 1+ oder +1 wurden im Sinne zufälliger Zuteilung unter Cofferdam mit einem Wattebausch, der mit der NaF-Lösung getränkt war, auf der Labialfläche bedeckt. Der Watte-

bausch wurde nach 3 min abgenommen und der Zahn mit kräftigem Spray 30 sec abgesprayt. Die säurelöslichkeitshemmende Wirkung testeten wir nach 3 Tagen und 8 Wochen an jeweils 30 Probanden.

Im Vergleich zu NaF prüften wir dann an weiteren 30 Probanden die Wirkung von"elmex-fluid",das wir in gleicher Weise applizierten wie die NaF-Lösung. Bemerkenswert war beim Absprayen eine Schaumbildung.

Zwei weitere Gruppen putzten die Zähne während 3 Monaten mit "elmex" bzw. einer Placebopaste. Vor Versuchsbeginn war die Säurelöslichkeit eines mittleren Schneidezahnes gemessen worden. Alle Zahnpasten wurden gleichzeitig ausgegeben und den Probanden nahegelegt, sich nach Belieben neue nachzuholer Da eine unkontrollierte Studie durchgeführt wurde, ist weder die Mundpflege noch der Verbrauch von uns überprüft worden. Die Pasten wurden uns mit A und B bezeichnet zur Verfügung gestellt und im Sinne zufälliger Verteilung an die Teilnehmer ausgegeben. Wir wußten bis zum Versuchsende nicht, welche Paste die wirksamen Substanzen enthielt.

Die Nachuntersuchungen der Zahnpastenstudie erfolgten in der 12. Woche nach Ausgabe der Pasten.

IV. ERGEBNISSE

A. Statistische Auswertung der Ergebnisse*)

In den Tabellen sind stets die Mittelwerte einer Versuchsgruppe angegeben. Diese Mittelwerte errechnen sich aus folgender Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

dabei bedeutet $\sum x_i$ die Summe der registrierten Einzelwerte und N die Anzahl der Probanden einer Untersuchunsgruppe.

Weiterhin ist die 99 %-Vertrauensgrenze der Mittelwerte (VG) aufgeführt. Sie bezeichnet den Bereich, in den bei unendlich vielen weiteren gleichartigen Untersuchungen 99 % aller Mittelwerte fallen würden. Zu berechnen sind diese Vertrauensgrenzen folgendermaßen:

$$VG = k \cdot s$$

k ist ein festgelegter, von der Anzahl der Einzelwerte abhängiger Faktor, der einer Tabelle entnommen werden kann. s, die Streuung oder Standardabweichung der Einzelwerte, wurde nach der üblichen Methode ermittelt:

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Dabei ist die Summe der Quadrate aller Differenzen zwischen Einzelwerten und Mittelwert am genauesten nach folgender Formel zu berechnen:

$$\sum (x_i - \bar{x})^2 = \sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}$$

---

*) Anmerkung.
Für weiterführende Einzelheiten der statistischen Auswertung verweisen wir auf den "Grundriß der biologischen Statistik" von WEBER, auf "Planen und Auswerten von Versuchen" von LINDER und auf die entsprechenden Tabellen in den "DOCUMENTA GEIGY".

wobei $\sum x_i^2$ die Summe der quadrierten Einzelwerte und $(\sum x_i)^2$ das Quadrat der summierten Einzelwerte ist.

Signifikanzen wurden mit dem t-Test geprüft. Für die Errechnung von t gilt bei zueinander in Beziehung zu setzenden Ergebnissen zweier Untersuchungsreihen:

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{\sqrt{\frac{\sum (x_i' - \bar{x}')^2 + \sum (x_i'' - \bar{x}'')^2}{N' + N'' - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{N' \cdot N''}{N' + N''}}$$

An Hand des t-Wertes läßt sich aus einer Tabelle die Signifikanzschranke p ablesen.

B. Versuchsergebnisse

a) Vorversuch

Im Vorversuch ermittelten wir zunächst mit dem beschriebenen CRT-Test die Säurelöslichkeit des Schmelzes unbehandelter oberer mittlerer Inzisivi. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tab.1: CRT-Werte unbehandelter oberer rechter und linker mittlerer Schneidezähne

	N	$\bar{x}$	VG	t
1 +	30	69,9 sec	± 4,3 sec	0,50
+ 1	30	68,7 sec	± 5,0 sec	

N = Anzahl Probanden, $\bar{x}$ = Mittelwerte, VG = 99%-Vertrauensgrenzen für die Mittelwerte, t = Wert des t-Testes

Die an 30 unbehandelten Probanden gefundenen Schmelzlöslichkeitswerte zeigen demnach, daß die Mittelwerte der beiden zu vergleichenden Incisivi nur geringfügig und innerhalb des methodischen Fehlers voneinander abweichen. So lag der Mittelwert rechts nur um 1,2 sec höher als links. Die Differenz war statistisch nicht signifikant. Daraus läßt sich die Berechtigung ableiten, die beiden mittleren oberen Incisivi zu vergleichenden Untersuchungen der Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche heranzuziehen.

In den folgenden Studien wurde im Sinne zufälliger Verteilung einer der genannten Incisivi zur Kontrollmessung herangezogen.

b) Touchierungsstudien

In den Touchierungsstudien prüften wir die Beeinflussung der Säurelöslichkeit des Schmelzes nach einmaliger Pinselung mit einem Aminfluoridpräparat bzw. einer 2 %igen Natriumfluoridlösung. 1+ und +1 wurden dabei wie oben beschrieben unter Cofferdam mit den Präparaten behandelt.

1. Die Wirksamkeit der verwendeten Mittel wurde zunächst nach 3 Tagen an jeweils 30 Probanden geprüft. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt.

Tab.2: Ergebnisse der vergleichenden Touchierungsstudie mit Natriumfluorid und Aminfluorid. Messung nach 3 Tagen.

		N	$\bar{x}$	VG	t
NaF 3 Tage Studie	unbehandelt	30	66,5 sec	7,9 sec	$2,37^{x}$
	behandelt	30	76,4 sec	8,3 sec	
elmex-fluid 3 Tage Studie	unbehandelt	30	66,1 sec	5,9 sec	$5,65^{xx}$
	behandelt	30	88,6 sec	9,1 sec	

N = Anzahl Probanden, $\bar{x}$ = Mittelwerte, VG = 99%-Vertrauensgrenzen für die Mittelwerte, t = Wert des t-Testes ($^{x}p < 0,025$, $^{xx}p < 0,001$)

Die individuellen Einzelwerte zeigten bei beiden Gruppen eine Erhöhung des CRT-Wertes, d.h. eine Herabsetzung der Säurelöslichkeit.

Der CRT-Gruppendurchschnittswert der NaF-Gruppe ist um 9,83 sec erhöht, der der Aminfluoridgruppe um 22,47 sec. Dies entspricht einer um 14,5 % bzw. 33,6 % erhöhten Resistenz des Schmelzes gegenüber der Einwirkung einer 1n-HCl.

Die Ergebnisse beider Gruppen sind statistisch gesichert ($p_{NaF} < 0,025$, $p_{Aminfluorid} < 0,001$). Die Säurelöslichkeit des Schmelzes der mit dem Aminfluoridpräparat vorbehandelten Probanden ist somit erheblich weiter herabgesetzt, als dies bei NaF der Fall war.

2. Eine weitere Touchierungsstudie sollte darüber Aufschluß geben, ob der Effect der verwendeten Präparate längere Zeit anhält.

Weitere 60 Probanden wurden entsprechend den oben angeführten Richtlinien touchiert. Die Nachuntersuchung erfolgte nach 8 Wochen. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Tab. 3: Ergebnisse der vergleichenden Touchierungsstudie mit Natriumfluorid und Aminfluorid. Messung nach 8 Wochen

		N	$\bar{x}$	VG	t
NaF 8 Wochen Studie	unbehandelt	30	68,6 sec	6,5 sec	0,072
	behandelt	30	68,8 sec	6,2 sec	
elmex-fluid 8 Wochen Studie	unbehandelt	30	70,9 sec	6,5 sec	$2,98^{x}$
	behandelt	30	81,1 sec	6,8 sec	

N = Anzahl Probanden, $\bar{x}$ = Mittelwerte, VG = 99 %-Vertrauensgrenzen für die Mittelwerte, t = Wert des t-Testes ($^{x}p < 0,025$)

Die Ergebnisse der Touchierungsstudie über 8 Wochen zeigen, daß der CRT-Mittelwert der vorbehandelten Inzisivi der NaF-Gruppe nicht mehr erhöht war. Die Differenz zu den Kontrollen der unbehandelten Einser betrug nur 0,24 sec. In der Aminfluoridreihe war jedoch ein Unterschied von 9,2 sec zu verzeichnen. Prozentual ausgedrückt entspricht dies noch einer Säurelöslichkeitserniedrigung von 12,7 %. Das Ergebnis war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1,0 % signifikant.

c) Zahnpastenstudien

Eine Aminfluoride enthaltende Zahnpaste (B) wurde an 30 Probanden in einer über 3 Monate laufenden Studie auf ihre Wirksamkeit geprüft. Eine Kontrollgruppe von ebenfalls 30 Studenten putzte ihre Zähne während dieser Zeit mit einer Placebopaste (A). Als Vergleichswert wurde die Schmelzlöslichkeit eines mittleren Inzisivi vor Versuchsbeginn gemessen. Aus der Tabelle 4 sind die ermittelten Werte zu entnehmen.

Tab.4: Ergebnisse einer unkontrollierten Zahnpastenstudie nach 3-monatigem Zähneputzen mit einer Placebopaste (A) und einer Aminfluoride enthaltenden Paste (B).

		N	$\bar{x}$	VG	t
A	Kontrollen vor Versuchsbeginn	30	68,4 sec	4,9 sec	1,66
	Messung nach 3 Monaten	30	72,7 sec	5,1 sec	
B	Kontrollen vor Versuchsbeginn	30	71,4 sec	5,8 sec	4,46
	Messung nach 3 Monaten	30	87,6 sec	7,8 sec	

N = Anzahl Probanden, $\bar{x}$ = Mittelwerte, VG = 99 %-Vertrauensgrenzen für die Mittelwerte, t= Wert des t-Testes ($p_A < 0,20$, $p_B < 0,001$)

Nach 3-monatigem Zähneputzen mit der Placebopaste (A) fanden wir eine geringfügige Erhöhung des Gruppendurchschnittswertes, der aber unterhalb der Signifikanzschwelle lag. Ähnliche Ergebnisse erhielt auch KRÖNCKE (1960) bei früheren Versuchen. Er führte dies auf die in den Pasten als Schleifmittel enthaltenen Phosphate zurück. Bei Gebrauch der Aminfluorid enthaltenden Paste (B) ergab sich jedoch eine Erhöhung des Mittelwertes um 16,20 sec. Dies entspricht einem prozentualen Anstieg der Säureresistenz um 22,5 %. Die gefundene Schmelzlöslichkeitserniedrigung war deutlich sichtbar ($p < 0,001$).

Nebenbefunde:

Fünf Probanden der Placebogruppe klagten anfangs über Zahnfleischbluten, und einer gab Brennen der Gingiva an. Diese Nebenerscheinungen konnten jedoch nach kurzer Zeit nicht mehr festgestellt werden,

In der "elmex"-Gruppe erhielten wir bei zwei Patienten denselben Befund. Bei einem Probanden hörte vorher bestehendes Zahnfleischbluten auf.

V. DISKUSSION

A. Aussagefähigkeit des CRT-Testes

Wie schon einleitend erwähnt, sind saure Intermediärprodukte als hauptursächlich für Auslösung und Fortschreiten des kariösen Prozesses anzusehen. So lassen z.B. histologische Untersuchungen DARLING's (1956) keinen Unterschied zwischen einer beginnenden Schmelzkaries und einer artifiziellen Säureentkalkung erkennen. Dieser Befund deckt sich mit tierexperimentellen Studien von KÖNIG und Mitarbeitern (1958), die eine direkte Abhängigkeit zwischen Säurelöslichkeit und Kariesanfälligkeit zeigten.

Eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des Schmelzes gegenüber Säuren ist also gleichbedeutend mit einer Steigerung der Kariesresistenz (STEPHAN 1944, STRÅLFORS 1948, MOORE et al. 1956).

Die Säurelöslichkeit des Schmelzes kann mit dem CRT-Test geprüft werden. Allerdings ist es nicht möglich, dieses Prüfverfahren zur Messung der individuellen Kariesbereitschaft heranzuziehen (BERGMANN, 1964). Es ist aber gut geeignet, Schmelzlöslichkeitsveränderungen in Gruppenuntersuchungen zu prüfen und darüber auszusagen.

B. Bestimmung des methodischen Fehlers

BORN (1964) bestimmte den methodischen Fehler des CRT-Testes bei idealen Bedingungen, d.h. durch Messung auf einer Zementplatte. Er fand eine Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert von mindestens 3,2 - 4,3 %. MARTHALER und ZILIO (1960) geben bei CRT-Messungen am Zahn einen experimentellen Fehler von $\pm$ 10 % an.

Dieser methodische Fehler liegt vorwiegend in subjektiv bedingten Ungenauigkeiten wie z.B. der Bestimmung des Farbumschlages, Ungenauigkeit der Säureabgabe und in den Lichtver-

hältnissen begründet. Nach unseren Beobachtungen spielt auch die Luftfeuchtigkeit und die Temperatur des Meßraumes eine gewisse Rolle.

Die höhere Streuung bei Messungen am Zahn ist auf die anatomischen Gegebenheiten wie Unebenheiten der Schmelzoberfläche, feinste Risse, Perikymatien, unvollständig entfernte Auflagerungen und evtl. der Dicke organischer Auflagerungen im Sinne des Schmelzoberhäutchens zurückzuführen.

Die Intensität der Farben der Indikatordisks war während der einzelnen Messungen verschieden. So beobachteten wir am vorbehandelten Zahn oftmals eine wesentlich geringere Farbtiefe, die Initialfarbe war gelber im Gegensatz zu gelbgrün beim unbehandelten Kontrollzahn. Auch BORN (1964) beobachtete eine Verringerung der Farbintensität bei hohen CRT-Werten.

C. Reparation der Säuredefekte

Bei Nachuntersuchungen konnten wir in einer Reihe von Fällen auf den Labialflächen der getesteten Zähne noch nach 3 Monaten eine weitgehend eingeebnete, jedoch deutlich sichtbare Abbildung des Indikatorplättchens beobachten. Bei den meisten Probanden war jedoch derartiges nicht mehr festzustellen. Bei Mundatmern und bei Patienten, deren Oberlippe die Incisivi nicht bedeckte, schien die Reparation besonders schlecht. Reparative Prozesse fanden nach unseren klinischen Beobachtungen jedoch immer statt.

Bemerkenswert ist, daß HEUSER (1957) die reparativen Vorgänge im Sinne der Remineralisation für indirekt proportional zur Kariesanfälligkeit hält. KING (1965) und Mitarbeitern zufolge soll die Reparation der angeätzten Stelle nach nur einer Woche erfolgt sein. Ihre Schmelzlöslichkeitsuntersuchungen ergaben eine Woche nach entsprechender Vorbehandlung wieder die ursprünglich gemessenen Werte.

Für die Reparation der gesetzten Defekte gibt es verschiedene Erklärungen. Einmal kommt eine echte Remineralisation aus dem Speichel in Frage (ANDRESEN 1921, KNAPPWOST 1952). Zum anderen kann es sich um eine Einebnung der angeätzten und damit strukturierteren Oberfläche durch mechanische Einwirkungen wie Zähneputzen u.a. handeln. Eine dritte Möglichkeit beschreiben LENZ und MÜHLEMANN (1963). Die Glättung des geätzten Schmelzes ist nach Meinung der Autoren auf ein Verwischen der Schmelzprismenköpfe durch Bildung eines Schmelzoberhäutchens zurückzuführen und soll nicht auf einer echten Mineralisation beruhen.

D. Diskussion der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen über die Einwirkung von Fluorlösungen auf die Schmelzoberfläche zeigen bei gleichen Bedingungen eine wesentliche Überlegenheit der organischen Fluoride gegenüber einer 2%igen NaF-Lösung. Drei Tage nach Applikation ergab sich eine Schmelzlöslichkeitsreduktion von 33,6% bei dem Aminfluoridpräparat und 14,5% bei einer 2%igen NaF-Lösung. Beide Ergebnisse waren statistisch signifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug im ersten Falle weniger als 0,1 %, während sie bei NaF um 2,5% lag. Dieses Resultat beweist die gegenüber NaF initial höhere Wirkung der Aminfluoride. Nach acht Wochen konnte keinerlei Wirkung des NaF mehr nachgewiesen werden. Die Herabsetzung der Säurelöslichkeit nach Aminfluoridtouchierung betrug jedoch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % immer noch 12,7 %.

Auch ISING (1963) betont die besonders anfänglich verbesserte Wirkung der Aminfluoride gegenüber den anorganischen Fluoriden. Unsere klinischen Untersuchungsergebnisse bestätigen diesen Befund und beweisen darüber hinaus noch eine überlegene Langzeitwirkung. Die verbesserte Wirkung ist wohl auf die besonderen Eigenschaften der Aminfluoride wie z.B. bessere Haftung an der Oberfläche und dem damit verbundenen günstigeren und längeren Fluorangebot zurückzuführen.

Im Sinne eines dauernden Ionenaustausches an der Zahnoberfläche wird natürlich bei verringertem Angebot an F-Ionen in der Umgebung des Zahnes das zunächst in den Schmelz aufgenommene F auch schneller wieder abgegeben. Daraus erklären sich die erhaltenen Befunde, nach denen die CRT-Werte nach acht Wochen deutlich erniedrigt waren. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch RINDERER u.a. (1965) bei ihren Versuchen. Sie konnten ebenfalls einen deutlichen Abfall der Fluorkonzentration in der Schmelzoberfläche nach Kontakt mit dem Mundmilieu feststellen.

Der von uns nach acht Wochen gefundene vollkommene Verlust der Wirkung einer einmaligen NaF-Pinselung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. So unternahmen beispielsweise BRUDEVOLD und Mitarbeiter (1957) Experimente mit radioaktivem Fluor[18]. Sie fanden, daß oberflächlich auf den Schmelz aufgebrachtes Fluor allein durch Zähneputzen in kurzer Zeit verschwunden war. Klinischen Untersuchungen zufolge spricht FRANK (1956) der NaF-Touchierung bei Erwachsenen eine kariesprophylaktische Wirkung ab. KUTLER und IRELAND (1952) pinselten bei durchschnittlich 24,6 jährigen Patienten vier Mal mit 2 %iger NaF-Lösung und fanden ebenfalls keine kariesvorbeugende Wirkung. Die Wirkung von Zinnfluorid soll allerdings der von Natriumfluorid überlegen sein (MUHLER und van HUYSEN 1947, PIGMAN und NEBRUN 1962), es wurde jedoch von uns bewußt nicht verwendet, da es sich wegen der möglichen bräunlichen Verfärbung nicht zur Therapie durchsetzen konnte (MUHLER, 1960).

Zu den in der Schrifttumsübersicht angeführten zum Teil sehr guten Ergebnissen sei hinzugefügt, daß alle Prozentangaben der Kariesreduktion, des Karieszuwachses usw. relative Werte sind und in ihrer Bedeutung sehr verschieden ausgelegt werden können. So kommt jeder Studie gesondert betrachtet nur eine beschränkte Aussagefähigkeit zu (KRASNOW 1948, MARTHALER 1960).

Es muß weiterhin berücksichtigt werden, daß unsere Befunde bei Erwachsenen erhoben wurden, deren Schmelz unter Umständen durch den langen Kontakt mit dem Mundmilieu schon fluoraangereichert ist. Bei einer Studie an Kindern, d.h. in der Zeit

der Schmelzreifung, die die wichtigste Periode für kariesprophylaktische Maßnahmen ist, dürfte sowohl die Applikation von NaF als auch die von Aminfluoriden günstigere Ergebnisse bringen.

Von unseren Befunden ausgehend kommt es also bei dreiminütigen Pinselungen mit NaF zu keiner Fluoranreicherung der Zahnschmelzoberfläche für längere Zeit. KNUTSON (1948) empfiehlt daher drei- bis viermal im Abstand einer Woche zu pinseln. Die Einwirkungszeit soll möglichst lang sein. Der Autor beschreibt außerdem den Aufwand für eine korrekte NaF-Touchierung: Gründliches Putzen, Säubern mit Gummi und Reinigungspaste, außerdem maximales Trockenlegen und Sauberblasen - eine Prozedur, die wohl mindestens zwanzig Minuten für eine Touchierung in Anspruch nimmt.

Eine wesentliche Erleichterung der zahnärztlichen Kariesprophylaxe mittels Touchierungen kann durch die besonderen Eigenschaften und die verbesserte Wirkung der Aminfluoride erreicht werden. So kann beispielsweise die nötige Einwirkungszeit im Gegensatz zur NaF-Pinselung wesentlich verkürzt werden. Durch das bessere Haften der Aminfluoride, ihre netzenden Eigenschaften, ist es auch nicht mehr nötig, maximal trocken zu legen; die Vorbereitungszeit ist also ebenfalls verkürzt. Die Anzahl der einzelnen Pinselungen kann infolge der Langzeitwirkung verringert werden. Dies bedeutet eine erhebliche Zeitersparnis, die es vor allem in der zahnärztlichen Praxis zu nutzen gilt.

Die Wirkung der Aminfluorid-enthaltenden Zahnpasta (elmex) ergab eine signifikante Erniedrigung der Säurelöslichkeit. Die prozentuale CRT-Erhöhung betrug 22,5 %. Die Studie war unüberwacht, der Zahnpastenverbrauch belief sich auf durchschnittlich 2 1/2 Tuben innerhalb von drei Monaten.

MÜHLEMANN und WOLGENSINGER (1959) untersuchten die Wirkung einer Aminfluorid enthaltenden Paste an 7-8jährigen Kindern in einer ebenfalls unüberwachten Studie über 60 Tage. Die Ergebnisse liegen höher als unsere. Jedoch muß auch in diesem

Falle berücksichtigt werden, daß das Durchschnittsalter unserer Probanden 22,7 Jahre war und damit die Fluorionen nicht mehr in dem Maße von der Schmelzoberfläche aufgenommen werden wie bei Kindern, deren Zähne erst vor kurzem durchgebrochen waren. Dies ist dadurch zu erklären, daß hier einmal ein großes Gefälle an Fluorionen zwischen der Schmelzoberfläche und dem umgebenden Mundmilieu besteht. Zum andern findet natürlich in der Zeit der sogenannten Schmelzreifung ein besonders reger Austausch von Ionen an der Schmelzoberfläche statt.

Einleitend schon erwähnte Ergebnisse mit Fluorpasten zeigen einen guten Effekt, jedoch muß auch hier die bei den Pinselungen diskutierte Vorsicht in Bezug auf Prozentangaben gelten.

Erwähnenswert ist noch, daß in unserer unüberwachten Studie nicht alle Probanden zuverlässig gewesen sein könnten. Ein Teil klagte gleich zu Anfang über den schlechten Geschmack der Paste; daher ist es durchaus möglich, daß nicht alle Teilnehmer regelmäßig unsere Paste benutzten.

Mit den Aminfluoriden stehen uns heute für die zahnärztliche Praxis gute kariesprophylaktisch wirksame Präparate zur Verfügung. Sie sind einfach und ohne größeren Zeitaufwand anzuwenden. Man sollte daher mehr Gewicht als bisher auf diese Möglichkeit der individuellen Kariesprophylaxe legen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 210 durchschnittlich 22,7 Jahre alten, erwachsenen Probanden wurde die Beeinflussung der Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche durch Aminfluoride und NaF in vivo untersucht. Die Säurelöslichkeit wurde mit Hilfe des CRT-Testes gemessen. Dabei konnten wir folgendes feststellen:

1. Im Vorversuch wurde an 30 Probanden gefunden, daß die Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche der Zähne 1+ und +1 weitgehend gleich war. Daraus leitet sich die Berechtigung ab, diese Zähne zu vergleichenden Untersuchungen heranzuziehen.

2. Bei drei-minütiger Touchierung des Schmelzes mit 2 %iger NaF-Lösung konnte nach drei Tagen eine Abnahme der Schmelzlöslichkeitsrate um 14,5 % festgestellt werden. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % war das Ergebnis statistisch gesichert.
   Nach acht Wochen wurde keine Schmelzlöslichkeitserniedrigung mehr gefunden.

3. Bei drei-minütiger Touchierung des Schmelzes mit "elmex-fluid" konnte nach drei Tagen eine Abnahme der Schmelzlöslichkeit um 33,6% festgestellt werden. Nach acht Wochen wurde noch eine Schmelzlöslichkeitsreduktion von 12,7 % gefunden. Beide Ergebnisse waren signifikant.
   ($p < 0{,}001$ bzw. $p < 0{,}01$)

4. Bei Verwendung einer aminfluoridhaltigen Zahnpasta konnte nach drei Monaten unüberwachten Gebrauchs eine Abnahme der Schmelzlöslichkeitsrate um 22,5 % festgestellt werden. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % war das Ergebnis statistisch gesichert.
   Der Gebrauch einer Placebo-Paste ergab unter gleichen Bedingungen keine signifikante Erhöhung der CRT-Werte

Die von uns erzielten Ergebnisse zeigen, daß die Schmelzoberfläche durch die Einwirkung von Aminfluoriden gegen den entmineralisierenden Säureeinfluß resistenter wird. Dabei scheinen, gleiche Bedingungen vorausgesetzt, die organischen Fluoride einer NaF-Lösung wesentlich überlegen.

Die Aminfluoride können vor allem für die zahnärztliche Praxis empfohlen werden. Ihre Verwendung ist zeitsparend, ihre Applikation einfacher und in ihrer Wirkung sind sie den herkömmlichen Fluoriden vorzuziehen.

VII. SCHRIFTTUM

1. Adler, P.: Der Kariesschutz bei Erwachsenen durch natürlich fluorhaltiges Trinkwasser
Dtsch.Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 15,24 (1951)

2. Andresen, V.: Über Mineralisation und Remineralisation des Zahnschmelzes
Dtsch.Mschr.Zahnheilk. 4, 14 (1921)

3. Ast, D.B., Smith, D.J., Wachs, B. und Cantwell, K.T.: Newburgh-Kingston caries-fluorine study. XIV. Combined clinical and roentgenographic dental findings after ten years of fluoride experience.
J.Amer.dent.Ass. 52, 314 (1956)

4. Bandettini, M.: Il trattamento delle iperestesie dentaire cervicali mediante un fluoruro organico.
Riv.ital.Stomat. 16, 1461 (1961)

5. Benedict, H.C. und Kanthak, F.F.: The solubility of dental enamel in various buffered solutions.
J.dent.Res. 12, 277 (1932)

6. Bergmann, G.: The caries inhibiting action of sodium fluoride. Experimental studies.
Acta odont. scand. 11, Suppl. 12 (1953)

7. Bergmann, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche in vivo (CRT-Test)
Med. Diss., Tübingen 1964

8. Bibby, G.B.: The effect of sodium fluoride application on the dental caries.
J.dent.Res. 22, 207 (1943)

9. Bibby, B.G.: Effectiveness of various fluoride preparations in reducing tooth solubility.
J.dent.Res. 23, 202 (1944)

10. Bibby, B.G. und Turesky, S.S.: Note on the duration of caries inhibition produced by fluoride applications.
J.dent.Res. 26, 105 (1947)

11. Black, G.V. und Mc Kay, F.S.: An investigation of mottled teeth.
Dent.Cosmos 58, 894 (1916)

12. Black, M.M., Kleiner, I.S. und Bolker, H.:
The toxidity of sodium fluoride in man
N.Y.St.J.Med. 49, 1187 (1949)

13. Born, F.:
Untersuchungen mit dem CRT-Test (MÜHLEMANN) über die Säurelöslichkeit an der Oberfläche von Wurzelzement und Schmelz retinierter Zähne
Med. Diss., Tübingen 1964

14. Boyd, T.M.:
Window technic for enamel solubility
J.dent.Res. 29, 675 (1950)

15. Bramstedt, F., Kröncke, A. und Naujoks, R.: The physiological effect of low doses of fluorine
J.dent.belge 49, 473 (1958)

16. Brudevold, F., Hein, F., Bonner, J.W., Nevin,R.B., Bibby,B.G. und Hodge, H.C.: Reaction of tooth surfaces with one ppm of fluoride as sodium fluoride
J.dent.Res. 36, 771 (1957)

17. Buttner, G. und Muhler, J.C.: Fluoride placental transfer in the rat
J.dent.Res. 37, 326 (1958)

18. Büttner, W., Schülke, S. und Soyka, S.: Toxidity of fluorine containing dentifrices. in: Mühlemann, H.R. König, K.G. Caries Symposium Zürich, p.92
Hans Huber, Bern/Stuttgart 1961

19. Büttner, W.:
Fluorine and trace elements in the enamel. in:Hardwick, J.L., Held, H.R., König,K.G.: Advances in fluorine research and dental caries prevention. Vol 3, p.19
Pergamon Press Oxford 1964

20. Buonocore, M.G. und Bibby, B.G.: The effect of various ions on enamel solubility
J.dent.Res. 24, 103 (1945)

21. Churchill, H.V.: The occurrence of fluorides in some waters of the United States
J.dent.Res. 12, 141 (1932)

22. Cox, G.J. und Matuschak, M.C.: Fluorine and its relation to dental caries
J.dent.Res. 18, 418 (1939)

23. Cox, G.J. und Hodge, H.C.: The toxidity of fluorides in relation to their use in dentistry
J. Amer.dent.Ass. 40, 440 (1950)

24. Crichton-Browne, Sir J.: An address on tooth culture
Lancet 70/I, 6 (1892)

25. Darling, A.I.: Studies of early lesion of enamel caries with transmitted light, polarised light and radiograph
Brit.dent.J. 101, 289, 329 (1956)

26. Dean, H.T., Arnold, T.A. und Elvove, E.: Domestic water and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic water to dental caries experience in 4.425 white children aged 12-14 years of 13 cities in 4 States
Publ. Hlth. Rep. 57, 1155 (1942)

27. Deininger, A.: zit. bei Rathje, W.: Zur Verminderung der Kariesanfälligkeit durch fluorhaltiges Trinkwasser Dtsch.zahnärztl.Z. 7,693 (1952)

28. Dobbs, E.C.: Surface resistance of human enamel to acid decalcification
J.dent.Res. 12, 581 (1932)

29. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen
6. Aufl. J.R. Geigy AG., Basel (1960)

30. Emslie, R.D., Veall, N. und Duckworth, R.: Chewing gum as a vehicle for the administration of fluoride. Studies with F^{18}
Brit.dent.J. 110, 121 (1961)

31. Erhard: zit. bei Korkhaus,G., Sauerwein,E. Zahnkaries-Prophylaxe durch Fluoride in: Eichler,O; Korkhaus,G; Sauerwein,E; Franke,M. Kariesprophylaxe und Sozialhygiene S. 30
H. Bouvier & Co., Bonn 1961

32. Ericsson,Y., Ullberg,S. und Appelgren,L.-E.: Autoradiographic localisation of radiographic fluoride (F^{18}) in developing teeth and bondes
Acta odont.scand. 18, 253 (1960)

33. Ericsson, Y. und Malmnäs,C.: Placental transfer of fluorine investigated with F^{18} in man and rabbit.
Acta obstet.gynec.scand. 41, 144 (1962)

34. Ericsson, Y., Hammerström, L.: Mouse placental transfer of F^{18} in comparison with Ca^{45}
Acta odont.scand. 22, 523 (1964)

35. Frank, R.: Recherches et essai clinique sur les applications locales de fluorure de sodium
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 60, 283 (1950)

36. Frank, M.: Sozialhygiene und Kariesprophylaxe. in: Eichler,O.; Korkhaus,G.; Sauerwein,E.; Franke,M. Kariesprophylaxe und Sozialhygiene S. 1
H. Bouvier & Co., Bonn 1961

37. Galagan,D.J. und Knutson,J.W.:Effect of topically applied fluorides on dental caries experience. V. Report of findings with 2,4 and 6 applications of sodium fluoride and of lead-fluoride.
Publ.Hlth.Rep. 62, 1477 (1947)

38. Gardner,D.W. und Smith,F.A.:Distribution in depth of fluoride in human enamel
J.dent.Res 33, 650 (1954)

39. Gerould,C.H.: Electron microscope study of the mechanism of fluorine deposition in teeth
J.dent.Res. 24, 223 (1945)

40. Gülzow,H.-J.und Maeglin,B.: Über die symmetrische Verteilung der Zahnkaries und deren Bedeutung für kariesstatistische Untersuchungen
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 74, 315 (1964)

41. Gülzow,H.-J.: Die Mundhygiene in ihren Beziehungen zum marginalen Parodontium und zur Kariesfrequenz
Dtsch.Zahn-, Mund- und Kieferheilk. 44, 97 (1965)

42. Gülzow, H.-J.:Über die Beeinflussung der Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche durch Aminfluoride
Dtsch.zahnärztl.Z. 21, 88 (1966)

43. Gustafsson,B.E., Quensel, C.E., Swenander-Lanke,L., Lundquist,C., Grahnén,H., Bonow,B.E. und Krasse,B.: Vipeholm dental caries study: The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years
Acta odont.scand. 11, 232 (1954)

44. Henning,K. und Fritz,H.: Fluor und Schilddrüse
Schweiz.med.Wschr. 91, 79 (1961)

45. Hermann,M. und Rozeik,F.: Zur Toxizitätsfrage des Fluors
Dtsch.zahnärztl.Z. 14, 337 (1959)

46. Hermann, U. und Mühlemann, H.R.: Inhibition of salivary respiration and glycolysis by an organic fluoride
Helv.odont.Acta 2, 28 (1958)

47. Heuser, H.: Die Bedeutung des Speichels bei der kariesprophylaktischen Anwendung von Fluorpräparaten durch Touchierung
Dtsch.zahnärztl.Z. 12, 1345 (1957)

48. Hill, I.N., Blayney,I.R. und Wolf,W.: The Evanstone dental caries study. XIV. Effect of sodium fluoride in communal water supply on caries rates of 6-, 7- and 8-year old children
J.dent.Res. 33, 662 (1954)

49. Hürny, T.: Überprüfung der Erfolge der Trinkwasserfluoridierung als Kollektivkariesprophylaxe in den USA
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 70, 816 (1960)

50. Ising,R.: Die Wirkung von Natriumfluorid und Aminfluorid auf die Säurelöslichkeit menschlichen Zahnschmelzes
Med.Diss., Bonn 1963

51. Jackson,D. und Weidmann,S.M.: The relationship between age and the fluorine content of human dentine and enamel: a regional survey
Brit.dent.J. 107, 303 (1959)

52. Jenkins, G.N. und Speirs,R.L.: Distribution of fluorine in human enamel
J.Physiol. 121, 21 (1953)

53. Jordan,W.A. und Peterson, I.K.: Caries inhibiting value of a dentifrice containing stannous fluoride. First year report of a supervised toothbrushing study
J.Amer.dent.Ass. 54, 589 (1957)

54. Jordan,W.A. und Peterson,I.K.: Caries inhibiting value of a dentifrice containing stannous fluoride. Final report of a two year study
J.Amer.dent.Ass. 58, 42 (1959)

55. King,W.J., Weiss,S., Volpe,A.R. und Eigen,E.: In vivo tooth surface solubility. Mechanism of dental caries
Ann.N.Y.Acad.Sci. 131, 713 (1965)

56. Knappwost,A.: Zur Kenntnis der lokalen Fluoridierung durch Fluoride, Fluosilikate und fluorierte Zahnpasten
Dtsch.zahnärztl.Z. 7, 681 (1952)

57. Knappwost,A.: Grundlagen der Resistenztheorie der Karies mit einem Beitrag über die karieshemmende Wirkung peroraler Fluorgaben
Dtsch.zahnärztl.Z. 7, 670 (1952)

58. Knutson,J.W. und Armstrong,W.D.: The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience
Publ.Hlth.Rep. 58, 1701 (1943)

59. Knutson, J.W. und Armstrong,W.D.: The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. II. Report of findings for second study year
Publ. Hlth. Rep. 60, 1085 (1945)

60. Knutson, J.W. und Armstrong, W.D.: The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. III. Report of findings for the 3rd study year
Publ. Hlth. Rep. 61, 1683 (1946)

61. Knutson, J.W., Armstrong, W.D. und Feldmann, F.M.: The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. IV. Report of findings with two, four and six applications
Publ. Hlth. Rep. 62, 425 (1947)

62. Knutson, J.W.: Sodium fluoride solutions: Technic for application to the teeth
J.Amer.dent.Ass. 36, 37 (1948)

63. Knutson, J.W. und Scholz, G.C.: The effect of topically applied sodium fluorides on dental caries experience. VII. Consolidated report of findings for four study groups, showing reduction in new decay by individual tooth and by tooth surface and frequency distribution of newly decayed teeth in treated and untreated mouth halves
Publ. Hlth. Rep. 64, 1403 (1949)

64. Konrad, U.: Untersuchungen über den sogenannten CRT-Test (Mühlemann) und seine Aussagefähigkeit über die Oberfläche des Zahnschmelzes
Med. Diss., Tübingen 1961

65. König, K.G., Marthaler, T.M. und Mühlemann, H.R.: Anticaries effect of inorganic fluorides and some organic fluorides in albinorats
Helv.odont.Acta 1, 33 (1957)

66. König, K.G., Marthaler, T.M. und Mühlemann, H.R.: Interrelation between enamel solubility reduction and caries inhibition
Helv.odont.Acta 2, 34 (1958)

67. König, K.G. und Mühlemann, H.R.: Caries inhibiting effect of aminefluoride containing dentifrices tested in an animal experiment and in a clinical study. in: Mühlemann, H.R., König, K.G. Caries Symposium Zurich S. 126 Hans Huber, Berne and Stuttgart 1961

68. Krasnow, F.: Interpretation of topical sodium fluoride findings J.dent.Res. 27, 714 (1948)

69. Kröncke, A., Ahrens, G. und Heitmann, E.: Beiträge zur Kenntnis der Fluorwirkung auf Speichelphosphatasen Stoma (Heidelbg) 10, 151 (1957)

70. Kröncke, A.: In vivo effects of amine fluoride containing dentifrice on saliva properties. in: Mühlemann, H.R., König, K.G. Caries Symposium Zürich, S. 120 Hans Huber, Berne and Stuttgart 1961

71. Kutler, B. und Ireland, R.L.: The effect of sodium fluoride applications on dental caries in adults J.dent.Res. 31, 493 (1952)

72. Leach, S.A.: Reactions of fluoride with powdered enamel and dentine Brit.dent.J. 106, 133 (1959)

73. Lenz, H. und Mühlemann, H.R.: Repair of etched enamel exposed to the oral environment Helv. odont.Acta 7, 47 (1963)

74. Leonhardt, H.: Ergebnisse der Fluortablettenzufuhr bei Salzburger Schulkindern. in: Hardwick, J.L., Dustin, J.P., Held, H.R. Advances in fluorine research and dental caries prevention. Vol 2, p. 49 Pergamon Press, Oxford 1964

75. Linder, A.: Planen und Auswerten von Versuchen Birkhäuser, Basel, 1959

76. Marthaler, T.M.: Toxidity studies with sodium fluoride and amine fluorides Helv.odont.Acta 4, 33, 50 (1960)

77. Marthaler, T.M.: Enamel solubility studies in vivo: Method, error and effect of topically applied fluorides Helv.odont.Acta 4, 26 (1960)

78. Marthaler, T.M.: Kritische Betrachtungen zu Fluoridierungsstudien Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 70, 695 (1960)

79. Marthaler, T.M.: Zur Frage des Fluorvollsalzes, erste klinische Resultate
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 71, 671 (1961)

80. Marthaler, T.M.: The cariostatic effect of amine fluoride containing dentifrices in an unsupervised clinical study
in: Mühlemann, H.R.; König, K.G.; Caries Symposium Zürich p. 14
Hans Huber, Berne and Stuttgart 1961

81. Marthaler, T.M.: Die Wirkung aminfluoridhaltiger Zahnpasten auf den Karieszuwachs von Kindern während 18 Monaten unüberwachten Gebrauchs
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 72, 1 (1962)

82. Marthaler, T.M.: Toxic effects in diet of sodium fluoride and amine fluorides
Helv.odont.Acta 6, 15 (1962)

83. Marthaler, T.M.: Die Wirkung aminfluoridhaltiger Zahnpasten auf den Karieszuwachs bei Kindern während drei Jahren unüberwachten Gebrauchs.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 73, 390 (1963)

84. Marthaler, T.M.: The caries inhibiting effect of amine fluoride dentifrices in children during three years of unsupervised use
Brit.dent.J. 119, 153 (1965)

85. Marthaler, T.M.: Karieshemmung nach fünf Jahren bei Gebrauch einer Aminfluoridzahnpasta
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 75, 509 (1965)

86. Massler, M., Tapia,C. und Zweneu,E.: Action of acid on topically fluoridized intact enamel surfaces
J.dent.Res. 30, 515 (1951)

87. Miller, W.D.: The microorganisms of the human mouth
S.S. White, Philadelphia 1899

88. Moore, B.W., Carter,W.J., Dunn,J.K. und Fosdick, L.S.: The formation fo lactic acid in dental plaques
J.dent.Res. 35, 778 (1956)

89. Mörch,T., Hals, E. und Torell,P.: Effect of topically applied agents on enamel. VII. Experiments in vitro with unbuffered sodium fluoride solutions
Acta odont.scand. 19, 142 (1962)

90. Mühlemann, H.R., Schait,A. und König, K.G.: Enamel solubility reduction studies with inorganic and organic fluorides
Helv.odont.Acta 1, 23 (1957)

91. Mühlemann, H.R. und Schmid, H.: Anticaries dentifrices under laboratory conditions
J.dent.belge 49, 353 (1958)

92. Mühlemann, H.R. und Wolgensinger, F.: In vivo reduction of enamel solubility in children using an organic fluoride dentifrice
Helv.odont.Acta 3, 35 (1959)

93. Mühlemann, H.R., König, K.G., Marthaler,T.M., Schait,A. und Schmid, H.: Organische Fluoride
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 70, 1037 (1960)

94. Muhler, J.C. und van Huysen,G.: Solubility of enamel protected by sodium fluoride and other compounds
J.dent.Res. 26, 119 (1947)

95. Muhler, J.C., Radike, A.W., Nebergall, W.H. und Day, H.G.: The effect of a stannous fluoride containing dentifrice on caries reduction in children
J.dent.Res. 33, 606 (1954)

96. Muhler, J.C.: Effect of a stannous fluoride-containing dentifrice in caries reduction in children II. Caries experience after one year
J.Amer.dent.Ass. 50, 163 (1955)

97. Muhler, J.C., Radike,A.W., Nebergall, W.H. und Day, H.G.: A comparison between the antivariogenic effect of dentifrices containing stannous and sodium fluoride
J.Amer.dent.Ass. 51, 556 (1955)

98. Muhler, J.C. und Buttner,W.: The effect of the topical application of stannous fluoride on enamel solubility when pretreated with sodium fluoride
J.dent.Res. 38, 1053 (1959)

99. Muhler, J.C.: Stannous fluoride enamel pigmentation - evidence of caries arrestemnt
J.Dent.Child. 27, 157 (1960)

100. Muhler, J.C.: Effect of a stannous fluoride dentifrice on caries reduction in children during a three year study period.
J.Amer.dent.Ass. 64, 216 (1962)

101. Pigman,W. und Newbrun,E.: Evaluation of anticaries agents by the use of the artificial mouth
J.dent.Res. 41, 1305 (1962)

102. Rathje, W.: Zur Verminderung der Kariesanfälligkeit durch fluorhaltiges Trinkwasser
Dtsch.zahnärztl.Z. 7, 693 (1952)

103. Rinderer, L., Schait,A. und Mühlemann, H.R.: Loss of fluoride from dental enamel after topical fluoridation
Helv.odont.Acta 9, 148 (1965)

104. Schmid, H.F.M.: Untersuchungen über die Tiefenwirkung fluorhaltiger Lösungen am menschlichen Zahnschmelz
Stoma (Heidelb.) 14, 176 (1961)

105. Schützmannsky, G.: Kariesprophylaxe durch Fluortablettengabe
Dtsch.zahnärztl.Z. 14, 1713 (1959)

106. Slack,G.L. und Martin,W.J.: The use of a dentifrice containing stannous fluoride in the control of dental caries. Report of an unsupervised clinical trial
Brit.dent.J. 7, 275 (1964)

107. Smith, M.C., Smith,H.V. und Lantz,E.: The cause of mottled teeth
J.dent.Res. 11, 149 (1932)

108. Sognnaes,R.F.: A condition suggestive of threshold dental fluorosis observed in Tristan da Cunha
J.dent.Res. 20, 303 (1941)

109. Stephan,R.M.: Intra-oral hydrogen-ion concentrations associated with dental caries activity
J.dent.Res. 23, 257 (1944)

110. Strålfors,A.: Studies of the microbiology of caries
II. The acid fermentation in the dental plaques in situ, compared with lactobacillus count.
J.dent.Res. 27, 576 (1948)

111. Syrrist,A.: A seven year report on the effect of topical application of sodium fluoride on dental caries
Odont.Revy 7, 386 (1956)

112. Torell, P., Mörch,T. und Hals,E.: Effect of topically applied agents on enamel. VI. Experiments in vitro with iron fluoride solutions
Acta odont. scand. 17, 267 (1959/60)

113. Torell, P., Mörch, T. und Hals,E.: Effect of topically applied agents on enamel.
VI. The effect of circonium fluoride solutions topically applied in vitro.
Acta odont.scand. 18, 521 (1960)

114. Torell, P.: The Göteborg study of methods for applying fluorides topically.
in: Hardwick, J.L., Held,H.R., König,K.G.; Advances in fluorine research and dental caries prevention. Vol. 3, p. 255
Pergamon Press, Oxford 1964

115. Traub, H.-P.: Klinisch experimentelle Untersuchungen zur Frage der Reparation von Säuredefekten an der Oberfläche des menschlichen Zahnschmelzes
Med.Diss., Tübingen 1964

116. Wainwright,W.W.: Time studies of the penetration of extracted teeth by radioactive Nicotinamide, Urea, Thiourea and Acetamide. I. Diffuse penetration from enamel surface
J.dent.Res. 33, 767 (1954)

117. Walter,A.G.: A simple laboratory method for preliminary screening of organic fluorides as to their enamel solubility reducing effect
Helv.odont.Acta 2, 41 (1958)

118. Weber,E.: Grundriß der biologischen Statistik
4.Aufl.VEB Gustaf Fischer, Jena 1961

119. Weisz,W.P.: The reduction of dental caries through use of a sodium fluoride mouth wash
J.Amer.dent.Ass. 60, 438 (1960)

120. Willer,G.: Intestinal absorption of sodium fluoride and calcium fluoride in the albino rat
Helv.odont.Acta 3, 17 (1959)

121. Wirz,R.: Ergebnisse des Großversuches mit fluoridierter Milch in Winterthur von 1958 bis 1964
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 74, 767 (1964)

122. Wolf, J.: Über die Herstellung mikroskopischer Präparate der Oberflächen verschiedener Objekte mit Hilfe der Adhäsionsmethode.
Z.wiss.Mikr. 56, 181 (1939)

123. Wolf, J.: Plastische Histologie der Zahngewebe
Dtsch.Zahn-, Mund- u. Kieferheilk.
7, 265, 507, 678 (1940)

124. Yoon,S. und Brudevold,F.: Distribution of fluorine in teeth and alveolar bone
J.Amer.dent.Ass. 61, 569 (1960)

125. Ziegler,E.: Über die Milchfluoridierung in: Symposium über Fluorprobleme
Neuenburg 1956
Schwabe & Co. Basel/Stuttgart 1956

Herrn Professor Dr.A. KRÜNCKE möchte ich für die Überlassung des Themas und seine zahlreichen Anregungen, Herrn Dr. H.-J. GÜLZOW für die Anleitung und stete Hilfe herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 27.2.1939 wurde ich, Günter Hans Hermann LANG, als Sohn des Dr.med.Kurt LANG und seiner Ehefrau Elisabeth geb. HOEHN, in Karlsruhe geboren. Infolge der Kriegsereignisse siedelten meine Eltern nach Balingen/Wttbg. um, wo ich ab Herbst 1945 die Grundschule besuchte. Nach 4-jährigem Volksschulbesuch trat ich in die dortige Oberrealschule ein. Am 26.1.1959 legte ich in der Jugenddorf-Christophorus-Schule Altensteig die Reifeprüfung ab.

Im Sommer-Semester 1959 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen für das Fach Zahnheilkunde. An der Universität Erlangen-Nürnberg legte ich am 12.8.1962 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 1. Juli 1965 beendete ich das Studium in Tübingen mit dem zahnärztlichen Staatsexamen.

Seit 1.8.1965 bin ich als Assistent an der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Offsetdruck + Fotodruck
Josef Hogl
Erlangen, Brüxerstraße 9, (Nähe Röthelheimbad,) Tel. 15336

Offsetdruck + Fotodruck

– J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –